



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61L 27/00, 31/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/01428 (43) Date de publication internationale: 13 janvier 2000 (13.01.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01568 (22) Date de dépôt international: 30 juin 1999 (30.06.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/08386 1er juillet 1998 (01.07.98) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): CORNEAL INDUSTRIE [FR/FR]; Parc d'Activités Pré-Mairy, F-74370 Pringy (FR). DERMATECH [FR/FR]; 3, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): TAUPIN, Valérie [FR/FR]; 3, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR). PIRON, Estelle [FR/FR]; 54, route de Cuvat, F-74370 Pringy (FR). THOLIN, Raymonde [FR/FR]; 1, rue du Mt Charvin, F-74000 Annecy (FR). VILLAIN, Franck [FR/FR]; 19, rue Henri Bordeaux, F-74000 Annecy (FR). (74) Mandataires: LE ROUX, Martine etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Cedex 07 Paris (FR).		(81) Etats désignés: BR, CA, IL, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: DIPHASIC INJECTION COMPOSITION, IN PARTICULAR USEFUL IN REPARATIVE AND PLASTIC SURGERY (54) Titre: COMPOSITIONS BIPHASIQUES INJECTABLES, NOTAMMENT UTILES EN CHIRURGIES REPARATRICE ET ESTHETIQUE (57) Abstract <p>The invention concerns: biocompatible diphasic compositions, comprising a dispersed phase suspended in a continuous phase; a method for preparing said compositions; a filling material, useful in reparative and plastic surgery based on said diphasic compositions. The invention is characterised in that said diphasic composition dispersed phase consists of particles of at least a (co)polymer hydrogel obtained by polymerising and crosslinking acrylic acid and/or methacrylic acid and/or at least a derivative of said acids. Advantageously, said diphasic composition continuous phase is a polymer hydrogel selected among hyaluronic acid, its salts and a mixture of its salts, advantageously consisting of a sodium hyaluronate, said polymer being crosslinked.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention a pour objet: des compositions biphasiques biocompatibles, comprenant une phase dispersée en suspension dans une phase continue; un procédé de préparation desdites compositions; un matériau de comblement, utile en chirurgie réparatrice et en chirurgie esthétique, à base desdites compositions biphasiques. De façon caractéristique, la phase dispersée desdites compositions biphasiques consiste en des particules d'au moins un hydrogel d'un (co)polymère obtenu par polymérisation et réticulation de l'acide acrylique et/ou de l'acide méthacrylique et/ou d'au moins un dérivé desdits acides. De façon particulièrement avantageuse, la phase continue desdites compositions est un hydrogel d'un polymère choisi parmi l'acide hyaluronique, ses sels et mélange de ses sels, consistant avantageusement en un hyaluronate de sodium; ledit polymère étant réticulé.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Compositions biphasiques injectables, notamment utiles en chirurgies réparatrice et esthétique

La présente invention a pour principal objet des compositions biphasiques injectables, notamment utiles en chirurgies réparatrice et esthétique.

5 Elle a plus précisément pour objet :

- des compositions biphasiques biocompatibles, comprenant une phase dispersée en suspension dans une phase continue ;
 - un procédé de préparation desdites compositions ;
 - un matériau de comblement, utile en chirurgie réparatrice et en
- 10 chirurgie esthétique, à base desdites compositions biphasiques.

La présente invention propose notamment une solution satisfaisante au problème technique du comblement durable des défauts de volume de la peau, tels les rides ou cicatrices, notamment au niveau du visage.

En référence à ce problème technique, il a déjà été proposé, selon l'art

15 antérieur, différentes approches et notamment différentes compositions biphasiques injectables.

Dès 1970, Jaime Planas a eu l'idée de réaliser des particules de silicone, pour les injecter sous la peau.

Il a plus précisément été décrit :

20 - dans EP-A-0 406 375 : un implant alloplastique, à base d'un solide histocompatible ; ledit solide, pulvérulent, étant constitué de particules solides de diamètre compris en moyenne entre 10 μm et 200 μm , et qui possèdent une surface lisse, exempte d'angle et d'arête. On trouve, à ce jour, sur le marché, un produit, qui correspond à cette demande de brevet. Ledit produit, commercialisé

25 sous la marque Artecoll[®], consiste en des microsphères de polyméthacrylate (PMMA), en suspension dans une solution de collagène ;

- dans EP-A-0 466 300 : un gel viscoélastique comprenant une phase gélatineuse (ayant subi une réticulation de faible taux) dispersée dans une phase

30 liquide (n'ayant pas subi de réticulation) ; lesdites deux phases ayant avantageusement été préparées à partir de fibres de Hylan (acide hyaluronique naturel modifié chimiquement in situ dans le but de faciliter son extraction des tissus) ;

- dans US-A-5,137,875 : des solutions ou dispersions injectables de collagène, renfermant de l'acide hyaluronique en solution ;

35 - dans WO-A-96 33751 : des compositions biphasiques susceptibles de renfermer dans leurs phases continue et dispersée de l'acide hyaluronique ou

l'un de ses sels ; ledit acide ou sel intervenant, "relativement" réticulé, sous la forme de fragments, pour constituer la phase dispersée et en solution aqueuse, pas ou très peu réticulé, pour constituer la phase continue. Il est prévu de faire intervenir, dans ladite phase continue, en combinaison ou en lieu et place dudit
5 acide hyaluronique ou de l'un de ses sels, un autre polymère biocompatible choisi parmi les protéines, les polysaccharides et leurs dérivés.

Un produit, du type composition biphasique, serait par ailleurs en évaluation aux Etats-Unis. Il est principalement constitué de billes de silicone, dispersées dans une solution de polyvinylpyrrolidone.

10 On note incidemment ici que les documents EP-A-826 381, FR-A-2 568 127, US-A-4 657 553 et US-A-4 563 490 ne décrivent pas, eux, de compositions biphasiques.

Les compositions biphasiques, utiles en chirurgies réparatrice et esthétique, se déclinent donc selon de nombreuses variantes et il n'apparaît pas
15 évident d'en mettre une, au point, optimisée en référence aux nombreux paramètres que sont :

- la nature et la forme exactes de la phase continue ;
- les nature, forme, état de surface... de la phase dispersée.

Dans un tel contexte, les Demanderesses proposent un nouveau type
20 de composition biphasique, particulièrement performant.

La composition biphasique biocompatible du type de l'invention comprend donc une phase dispersée en suspension dans une phase continue et, de façon caractéristique, ladite phase dispersée consiste en des particules d'au moins un hydrogel d'un (co)polymère obtenu par polymérisation et réticulation de l'acide
25 acrylique et/ou de l'acide méthacrylique et/ou d'au moins un dérivé desdits acides.

Les compositions biphasiques de l'invention sont des compositions injectables. Elles ont été formulées dans cette optique. C'est notamment à cette fin qu'elles renferment une phase continue ; ladite phase servant de véhicule d'injection aux particules de la phase dispersée.

30 Le qualificatif injectable, employé dans le présent texte, signifie injectable manuellement au moyen de seringues munies d'aiguilles classiques. Les compositions biphasiques de l'invention sont particulièrement intéressantes en ce qu'elles peuvent être formulées pour être injectables au moyen d'aiguilles très fines (d'un diamètre compris entre 0,3 et 0,5 mm). L'homme du métier comprend que le
35 paramètre déterminant est celui de la plus grande dimension des particules en suspension. Dans le cadre de la présente invention, il est notamment possible de

formuler des compositions injectables au travers d'aiguilles hypodermiques de 30 G $\frac{1}{2}$, 27 G $\frac{1}{2}$, 26 G $\frac{1}{2}$, 25 G. Lesdites compositions constituent la variante la plus avantageuse des compositions de l'invention.

Les compositions biphasiques injectables de l'invention sont tout
5 particulièrement destinées à une injection dermique (superficielle, moyenne ou profonde) pour une implantation dans le derme. A cet effet, dans le but d'éliminer toute sensation désagréable voire toute douleur au cours de leur injection et pendant leur implantation, elles sont avantageusement tamponnées à un pH compris entre 6,5 et 7,5, de préférence compris entre 7 et 7,4, de façon encore plus
10 préférée entre 7,2 et 7,3.

Ainsi, les deux phases continue et dispersée desdites compositions biphasiques sont-elles avantageusement tamponnées à ce pH.

On met généralement en oeuvre un tampon phosphate.

Les compositions biphasiques de l'invention comportent donc une
15 phase dispersée, originale, telle que précisée ci-dessus, en suspension dans une phase continue adéquate.

Ladite phase continue doit, en effet, être à même d'assurer plusieurs fonctions, et notamment :

a) elle doit maintenir en suspension, de façon stable, la phase
20 dispersée ;

b) elle doit constituer un véhicule d'injection performant ;

c) après injection et implantation de la composition biphasique, elle doit avantageusement protéger ladite phase dispersée (notamment l'empêcher de migrer et favoriser la formation de fibroblastes autour de ses particules, ce qui en
25 ralentit la dégradation).

En référence aux points a et b, on comprend qu'il faut adopter un compromis. Ladite phase continue doit être suffisamment fluide pour pouvoir aisément être injectée et suffisamment visqueuse pour éviter la décantation de la phase dispersée.

30 Le compromis évoqué ci-dessus peut être obtenu avec différents types de phase continue. Dans le cadre de l'invention, certains types, précisés ci-après, sont largement préférés.

On se propose maintenant de fournir des précisions sur chacune des phases - phase continue, phase dispersée - des compositions biphasiques de
35 l'invention.

A titre de phase continue, on fait avantageusement intervenir une solution aqueuse d'au moins un polymère choisi parmi les protéines, les polysaccharides et leurs dérivés, réticulé ou non. Ledit polymère, selon sa nature, pour assurer les fonctions rappelées ci-dessus est susceptible d'intervenir, non réticulé, faiblement réticulé ou fortement réticulé. On peut notamment faire intervenir, comme protéine : le collagène, l'albumine, l'élastine ...

comme polysaccharide ou dérivé de polysaccharide : l'acide hyaluronique, ses sels, les sulfates de chondroïtine, de kératane, l'héparine, l'acide alginique, l'amidon, la carboxyméthylcellulose, le chitosane.

L'éventuelle réticulation de ce type de polymère ne pose pas de difficultés particulières à l'homme du métier.

On préconise tout particulièrement de faire intervenir "une solution aqueuse" d'un polymère choisi parmi l'acide hyaluronique, ses sels et mélanges de ses sels; ledit polymère étant avantageusement réticulé. En fait, selon une variante préférée, ladite phase continue des compositions biphasiques de l'invention est un hydrogel d'un polymère réticulé choisi parmi l'acide hyaluronique, ses sels et mélanges de ses sels; ledit polymère réticulé consistant avantageusement en un hyaluronate de sodium.

On emploie dans la suite du présent texte le terme acide hyaluronique comme nom générique pour désigner aussi bien l'acide hyaluronique per se que ses sels ou mélanges de sels et notamment les sels de hyaluronate. Les compositions biphasiques de l'invention renferment avantageusement, dans leur phase continue, à titre de polymère choisi parmi l'acide hyaluronique, ses sels et mélanges de ses sels, du hyaluronate de sodium. On précise déjà que ledit hyaluronate de sodium intervenant est avantageusement d'origine bactérienne.

Ledit acide hyaluronique (ou au moins l'un de ses sels) a été plus spécialement retenu au vu de ses propriétés avantageuses. Il peut notamment être obtenu par voie bactérienne, par voie cellulaire (donc exempt de tout contaminant de type virus ou prions). Il présente à la fois un fort caractère gélifique, un pouvoir lubrifiant appréciable, une bonne biocompatibilité et une bonne tenue dans l'organisme. Il est par ailleurs aisément réticulable.

Réticulé, il est susceptible de présenter la viscosité requise dans le contexte de l'invention et, en tout état de cause, il est plus résistant à la dégradation et à la chaleur (ce dernier point n'est pas négligeable dans la mesure où les compositions de l'invention sont généralement stérilisées à l'autoclave).

De façon caractéristique, la phase continue des compositions de l'invention est avantageusement à base d'acide hyaluronique réticulé. Il ne s'agit plus vraiment d'une solution aqueuse mais d'un hydrogel. Ledit acide hyaluronique a été réticulé, de façon classique, à l'aide d'au moins un agent réticulant. On préconise, pour l'obtention d'un hydrogel renfermant une quantité raisonnable dudit agent réticulant, d'utiliser comme matériau de départ un acide hyaluronique dont la masse moléculaire est supérieure ou égale à 1 million de Daltons. Selon une variante avantageuse, on préconise d'utiliser un acide hyaluronique dont la masse moléculaire est comprise entre 2 et 4 millions de Daltons. On préconise par ailleurs de mettre en oeuvre ladite réticulation, via les fonctions hydroxy de l'acide hyaluronique, au moyen d'un agent réticulant (au moins un), dans des conditions qui conduisent à un taux de réticulation dudit acide hyaluronique (matériau de départ) caractérisé par le rapport : nombre total de fonctions réactives dudit agent réticulant / nombre total de motifs disaccharidiques des molécules d'acide hyaluronique présentes compris entre 0,25 et 0,50.

En fait, le réseau de l'hydrogel, qui constitue ainsi la phase continue des compositions biphasiques de l'invention, est à base de molécules d'acide hyaluronique reliées par des ponts de molécules d'agent réticulant ; chacun des motifs disaccharidiques desdites molécules d'acide hyaluronique ayant avantageusement entre 0,25 et 0,50 de ses fonctions hydroxy engagée dans de tels ponts.

A titre d'agent réticulant, on peut faire intervenir tout agent connu pour réticuler l'acide hyaluronique par l'intermédiaire de ses fonctions hydroxy - agent réticulant au moins bifonctionnel - et notamment un polyépoxyde ou ses dérivés. A titre de tel agent réticulant, on peut notamment faire intervenir l'épichlorhydrine, le divinylsulfone, le 1,4-bis(2,3-époxypropoxy)butane (ou 1,4-bis(glycidyloxy)butane ou encore 1,4-butanediol diglycidyl ether = BDDE), le 1,2-bis(2,3-époxypropoxy)éthylène, le 1-(2,3-époxypropyl)-2,3-époxy cyclohexane ... Il n'est pas exclu du cadre de l'invention de faire intervenir plusieurs agents réticulants ... On préconise tout particulièrement de faire intervenir le 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE).

L'homme du métier sait, en tout état de cause, maîtriser la réticulation de l'acide hyaluronique.

L'hydrogel constitutif de la phase continue des compositions biphasiques de l'invention, à base d'acide hyaluronique réticulé, renferme avantageusement ledit acide hyaluronique réticulé à une concentration comprise

entre 10 et 25 mg/g, avantageusement entre 15 et 25 mg/g. De façon nullement limitative, on peut préciser ici que ledit hydrogel renferme en fait généralement plus de 95 % en poids d'eau ...

On rappelle incidemment ici que l'acide hyaluronique, à partir duquel
5 l'hydrogel constitutif de la phase continue des compositions biphasiques de l'invention est de préférence élaboré, est avantageusement obtenu par voie bactérienne (plutôt que par extraction à partir de tissus d'animaux, crêtes de coq et cordons ombilicaux notamment ...) et que l'on préconise tout particulièrement l'intervention d'un hyaluronate de sodium. On préconise, en fait, tout
10 particulièrement, pour l'élaboration dudit hydrogel, l'intervention de fibres de hyaluronate de sodium, obtenues par voie bactérienne.

La phase dispersée consiste en des particules d'au moins un hydrogel d'un (co)polymère obtenu par polymérisation et réticulation de l'acide acrylique et/ou de l'acide méthacrylique et/ou d'au moins un dérivé desdits acides.

15 Lesdites particules ont classiquement leur taille plus ou moins définie, dans la mesure où :

- elles ne doivent pas être trop petites : dans une telle hypothèse, elles seraient rapidement éliminées par les cellules géantes ou les macrophages, elles migreraient trop aisément et pourraient ainsi développer un effet carcinogène ;

20 et

- ne doivent pas, non plus, être trop volumineuses : dans une telle hypothèse, on rencontrerait des difficultés à les injecter au travers d'aiguilles hypodermiques (telles des aiguilles 30 G ½ qui présentent un diamètre interne de 160 µm) et elles pourraient ne pas convenir pour combler des rides de petite
25 taille ... On note ici que, pour ce qui concerne la taille maximale desdites particules, on prendra en compte leur déformabilité, plus réduite, au vu du matériau les constituant, que celle de particules d'autres types.

Généralement, lesdites particules ont leur plus grande dimension comprise entre 10 et 120 µm, avantageusement entre 20 et 80 µm.

30 On parle de la plus grande dimension desdites particules (i.e de leur diamètre équivalent) dans la mesure où il s'agit avantageusement de fragments d'hydrogel qui présentent une surface rugueuse, fragments d'hydrogel généralement obtenus par broyage d'une masse d'hydrogel.

Il n'est nullement, expressément, exclu du cadre de l'invention de faire
35 intervenir des particules à symétrie de révolution, présentant une surface lisse, exempte d'angle et d'arête mais on préfère, de loin, l'intervention de fragments tels

que précisés ci-dessus, fragments que l'on peut obtenir aisément et qui, a priori, présentent deux avantages. En effet :

- une surface lisse d'implant a plus de risques de provoquer la formation de tumeurs qu'une surface rugueuse (*Prog. Exp. Tumor Res.*, vol. 5, pp. 85-133 : "Carcinogenesis through solid state surfaces", par F. Bischoff et G. Bryson) ;

- une surface granuleuse de particules favorise la croissance des tissus fibreux autour, fixant ainsi les particules sur le site d'injection et évitant leur migration (*Cosmetics*, vol. 100, N°6, pp. 1570-1574 : "Bioplastique at 6 years", par Ersek R.A., Gregory S.R. et Salisbury M.D.).

Les fragments constituant la phase dispersée des compositions de l'invention peuvent en fait présenter des formes totalement aléatoires et notamment des géométries ovales, arrondies, triangulaires, carrées ... voire une forme de bâtonnets ...

Lesdites particules sont des particules d'hydrogel. En cela, elles sont notamment moins traumatisantes que des particules, type PMMA, de l'art antérieur.

Généralement, lesdites particules ont, à l'équilibre, une teneur en eau comprise entre 10 et 40 % en poids, avantageusement voisine de 25 % en poids.

Ledit hydrogel est un hydrogel d'un polymère ou copolymère hydrophile réticulé méthacrylique et/ou acrylique. Il est obtenu par polymérisation et réticulation d'au moins un monomère choisi parmi l'acide acrylique, l'acide méthacrylique et leurs dérivés.

Ledit hydrogel est avantageusement obtenu à partir d'au moins un monomère choisi parmi :

l'acide acrylique

l'acrylate d'éthyle

l'acrylate de propyle

l'acrylate de n-butyle

l'acrylate d'isobutyle

l'acrylate d'hexyle

l'acrylate d'octyle

l'acrylate de n-décyle

l'acrylate de dodécyle

l'acide méthacrylique

le méthacrylate de méthyle (MMA)

le méthacrylate d'éthyle (EMA)

le méthacrylate de propyle

le méthacrylate de n-butyle

le méthacrylate d'isobutyle

le méthacrylate d'hexyle

le méthacrylate d'octyle

le méthacrylate de n-décyle

le méthacrylate de dodécyle

le méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA)
le méthacrylate d'hydroxypropyle
le méthacrylate d'hydroxybutyle
le méthacrylate d'hydroxyisobutyle
le méthacrylate d'hydroxyhexyle
le méthacrylate d'hydroxyoctyle
le méthacrylate d'hydroxy-n-décyle
le méthacrylate d'hydroxydodécyle.

On comprend bien évidemment que, dans la mesure où ledit (co)polymère (méth)acrylique doit être hydrophile (pour constituer ledit hydrogel),
5 il est exclu qu'il s'agisse d'un polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Lorsque ledit méthacrylate de méthyle (MMA) intervient, il intervient forcément à titre de comonomère.

Le (co)polymère hydrophile (méth)acrylique, constitutif des particules de la phase dispersée des compositions biphasiques de l'invention, consiste
10 avantageusement en du polyméthacrylate d'hydroxyéthyle (PHEMA) réticulé ou, encore plus avantageusement, en un copolymère réticulé :

- de méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA)

et

- de méthacrylate d'éthyle (EMA).

15 Ledit méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA) confère aux particules de la phase dispersée hydrophilie et souplesse tandis que ledit méthacrylate d'éthyle (EMA) optimise leurs propriétés mécaniques. La quantité d'intervention dudit EMA doit évidemment rester dans des limites raisonnables pour ne pas compromettre le caractère hydrophile du copolymère. On précise ici que ledit
20 copolymère est avantageusement obtenu par copolymérisation, pour 100 parties en poids de monomères : HEMA+EMA, de 77,5 à 87,5 parties en poids (avantageusement, de 80 à 85 parties en poids) d'HEMA et de 12,5 à 22,5 parties en poids (avantageusement, de 15 à 20 parties en poids) d'EMA. Selon une variante particulièrement avantageuse, il est obtenu par copolymérisation de
25 parties en poids d'HEMA et de 17,5 parties en poids d'EMA.

Ainsi, le copolymère méthacrylique qui constitue les particules de la phase dispersée des compositions biphasiques de l'invention renferme-t-il des motifs [HEMA] et des motifs [EMA] dans un rapport R : $R = \frac{[HEMA]}{[EMA]}$,

généralement compris entre 3,0 et 6,1, avantageusement compris entre 3,5 et 5 et valant, selon une variante préférée, 4,1.

Ledit copolymère poly[HEMA/EMA] est, comme précisé ci-dessus, réticulé. Une telle réticulation est indispensable pour assurer la cohésion du matériau et sa stabilité. Un (au moins un) agent de réticulation - bifonctionnel - doit donc intervenir, en une quantité efficace, lors de la copolymérisation des monomères HEMA et EMA. Cette quantité efficace - généralement, au maximum de quelques parties en poids : en principe comprise entre 0,5 et 5 parties en poids, avantageusement comprise entre 0,5 et 2 parties en poids, pour 100 parties en poids de monomères : HEMA + EMA - doit évidemment rester raisonnable. Il ne s'agit pas que l'agent de réticulation intervenant constitue un comonomère et modifie de façon conséquente les propriétés, notamment mécaniques, du copolymère poly(HEMA/EMA).

En tout état de cause, l'homme du métier n'ignore pas que l'augmentation du taux d'agent de réticulation intervenant diminue la teneur en eau des hydrogels et augmente leur température de transition vitreuse.

On indique ici que ledit agent de réticulation intervient dans la structure du copolymère, généralement en une quantité telle, que le rapport :

$$R' = \frac{\text{nombre total de fonctions réactives dudit agent de réticulation présent}}{\text{nombre total de fonctions réactives (méthacrylates) des réactifs présents (HEMA, EMA)}}$$

soit compris entre $6 \cdot 10^{-3}$ et $60 \cdot 10^{-3}$. Ledit rapport R' vaut avantageusement 10^{-2} .

Pour ce qui concerne les fonctions réactives dudit agent de réticulation, il s'agit avantageusement de fonctions acrylates et/ou méthacrylates. L'homme du métier connaît de nombreux agents de réticulation, porteurs de telles fonctions, et notamment :

- les diméthacrylate et diacrylate de butanediol,
- les diméthacrylate et diacrylate d'hexanediol,
- les diméthacrylate et diacrylate de décanediol,
- le diméthacrylate d'éthylène glycol (EDMA),
- le diméthacrylate de tétraéthylène glycol.

Dans le cadre de la présente invention, on préconise, de façon nullement limitative, l'intervention des agents de réticulation listés ci-dessus et tout particulièrement celle de l'EDMA.

Ainsi, le copolymère poly(HEMA/EMA), constitutif des particules de la phase dispersée des compositions biphasiques de l'invention, est-il réticulé par des agents de réticulation de ce type (ou d'un type équivalent) dont on trouve évidemment trace dans son squelette.

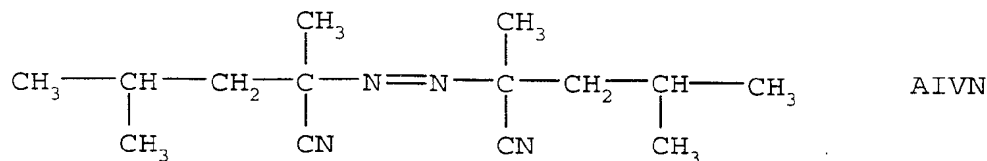
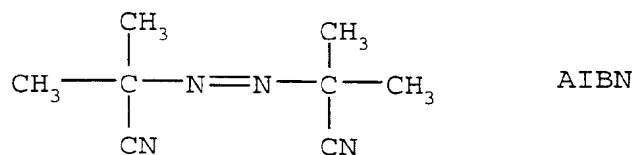
Ledit copolymère poly(HEMA/EMA) est préparé, de façon connue en soi, par copolymérisation d'un mélange de monomères HEMA et EMA en présence de quantités efficaces d'au moins un initiateur de polymérisation et d'au moins un agent de réticulation.

On a vu ci-dessus qu'en ce qui concerne l'agent de réticulation, il intervient une quantité efficace (généralement de 0,5 à 5 parties en poids et avantageusement de 0,5 à 2 parties en poids, pour 100 parties en poids de monomères : HEMA+EMA), d'un agent de réticulation, tel l'EDMA. Ledit EDMA peut notamment intervenir à raison de 0,8 partie en poids. D'autres agents de réticulation, comme indiqué ci-dessus, peuvent intervenir en lieu et place dudit EDMA.

A titre d'initiateur de la copolymérisation radicalaire HEMA-EMA, on peut notamment utiliser :

- un mélange phosphite de sodium et phosphate de sodium (ou tout autre couple d'oxydo-réduction);

- un composé azo, tel l'azobisisobutyronitrile (AIBN) ou le (2,2'-azobis (2,4-diméthyl valéronitrile)(AIVN), notamment commercialisé par la société WAKO sous la référence V65, dont on reproduit ci-après les formules développées :



Ce dernier composé est particulièrement préféré au vu de sa faible toxicité, ainsi que de celle de ses produits de dégradation. (On notera toutefois, de manière générale, que ledit initiateur de polymérisation intervient en très faible quantité et se trouve généralement éliminé à l'issue du procédé de préparation de l'hydrogel) ;

- un peroxyde, tel le peroxyde de benzoyle.

L'homme du métier sait maîtriser la quantité d'intervention dudit initiateur de polymérisation radicalaire (généralement moins de 1 partie en poids, pour 100 parties en poids de monomères : HEMA+EMA) et de manière générale la cinétique de polymérisation du mélange réactionnel. Il sait notamment que, l'oxygène neutralisant l'action dudit initiateur de polymérisation, il est vivement préférable de l'éliminer du mélange réactionnel avant la montée en température. Un bullage de gaz inerte dudit mélange réactionnel est vivement préconisé. Pour ce qui concerne le programme de chauffe, son optimisation est à la portée de l'homme du métier.

Ledit copolymère réticulé poly(HEMA + EMA) est donc largement préconisé à titre de matériau constitutif des particules de la phase dispersée des compositions biphasiques de l'invention.

Les précisions données ci-dessus en référence à la préparation dudit copolymère, notamment celles relatives à la nature des agent(s) de réticulation et initiateur(s) de polymérisation susceptibles d'intervenir, s'applique bien évidemment au contexte de la (co)polymérisation et réticulation de monomères d'autres natures pour la préparation d'autres polymères ou copolymères convenant pour constituer les particules de la phase dispersée.

Au sein des compositions biphasiques de l'invention, les particules de la phase dispersée interviennent généralement à raison de 10 à 30 % en masse, avantageusement à raison de 15 à 25 % en masse. On a donc généralement :

$$10 \% \leq \frac{\text{masse de la phase dispersée}}{\text{masse de la phase dispersée} + \text{masse de la phase continue}} \leq 30 \ \%.$$

30

La phase continue est considérée hydratée, tandis que la phase dispersée peut être considérée sèche ou à l'équilibre. Avantageusement, dans ce type de rapport, on considère la masse sèche de la phase dispersée, i.e la masse sèche des particules.

On précise ici qu'il intervient généralement au sein de la phase dispersée un unique type de particules. Il n'est toutefois nullement exclu du cadre de l'invention de faire intervenir conjointement des particules de forme et/ou nature différentes ...

5 Pour ce qui concerne la préparation des compositions biphasiques de l'invention, l'homme du métier a déjà compris qu'elle ne soulève pas de difficultés particulières. Ladite préparation, qui constitue le second objet de la présente invention, comprend :

 - la préparation de la phase continue (avantageusement celle d'un
10 hydrogel d'acide hyaluronique réticulé) ;

 - la préparation de la phase dispersée (des particules d'au moins un hydrogel d'un (co)polymère obtenu par polymérisation et réticulation de l'acide acrylique et/ou de l'acide méthacrylique et/ou d'au moins un dérivé desdits acides) ;

15 - l'incorporation et le mélange dans ladite phase continue de ladite phase dispersée.

 La préparation de la phase continue et notamment celle d'un hydrogel d'acide hyaluronique réticulé, avantageusement au taux de réticulation et à la concentration en acide précisés ci-dessus, ne soulève aucune difficulté
20 particulière.

 De la même façon, les particules de la phase dispersée peuvent être obtenues par toute méthode connue en elle-même. Des particules à symétrie de révolution, à surface lisse, et notamment des microsphères, peuvent être obtenues par émulsification.

25 On a vu que l'on préconisait de préparer des fragments à surface rugueuse ; lesdits fragments étant avantageusement obtenus par broyage mécanique d'une masse d'hydrogel appropriée.

 Dans le cadre du procédé de l'invention, on préconise avantageusement de préparer les particules de la phase dispersée, de les sécher et
30 de les ajouter, sèches, à la phase continue.

 La composition biphasique préparée est avantageusement stérilisée pour son stockage. On préconise de la conditionner, avant stérilisation et stockage. Elle est avantageusement conditionnée dans des seringues. Elle se trouve, alors, prête à l'emploi.

Selon son dernier objet, l'invention concerne donc un matériau de comblement, utile en chirurgie réparatrice et en chirurgie esthétique, à base des compositions biphasiques telles que décrites ci-dessus.

Ledit matériau est particulièrement performant, en terme notamment
5 de stabilité et de caractère non traumatisant, de par les nature et consistance de ses phases continue (avantageusement de l'HA réticulé) et dispersée (hydrogel).

On préconise l'utilisation d'un tel matériau de comblement pour combler notamment des rides du visage telles la ride glabellaire, les rides péri-buccales, les sillons naso-géniens, pour atténuer les pattes d'oie ...

10 L'invention est illustrée par l'exemple ci-après.

On a préparé une composition biphasique de l'invention à partir de fibres de hyaluronate de sodium (NaHa) pour la phase continue et de fragments d'un hydrogel poly[HEMA/EMA] pour la phase dispersée.

15 a) Préparation de la phase continue

● Ladite phase continue est préparée avec des fibres de hyaluronate de sodium (de masse moléculaire : $M_w \approx 2,9 \cdot 10^6$ Da), d'origine bactérienne. Une solution à 11,5 % en masse desdites fibres dans de la soude 0,25 M est tout d'abord préparée.

20 ● A ladite solution homogénéisée, 60 µl de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ajoutés. Le mélange obtenu, homogénéisé, est mis au bain-marie, à 50°C, pendant 2 heures.

Le gel résultant est alors neutralisé par ajout d'acide chlorhydrique 1M, puis dilué par du tampon phosphate à pH 7,2, jusqu'à obtenir une
25 concentration de 20 mg/g en NaHa.

Ce gel est ensuite purifié par dialyse dans un bain de tampon phosphate afin d'éliminer de sa structure à la fois l'agent réticulant (BDDE) et le polymère qui n'ont pas réagi.

Au sein d'un tel gel, le rapport : nombre total de fonctions réactives
30 dudit agent réticulant / nombre total de motifs disaccharidiques des molécules du polymère présentes est de 0,27.

b) Préparation de la phase dispersée

● On a préparé dans un premier temps des palets ou bâtonnets d'un
35 hydrogel acrylique, de la manière suivante.

Dans un b cher, on a vers  82,5 g de méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA), 17,5 g de méthacrylate d'éthyle (EMA), 1 g de 4-m thacryloxy-2-hydroxybenzoph none (MOBP), 0,8 g de diméthacrylate d'éthylène glycol (EDMA) et 0,2 g de peroxyde de benzoyle.

5 On a homogénéisé le mélange réactionnel puis on y a fait buller de l'argon pendant 2 min. La solution ainsi désoxygénée a alors été répartie dans des moules ; lesdits moules étant ensuite placés :

- 48 heures dans un bain-marie à 40 C ;
- 48 heures dans un bain-marie à 60 C ;
- 10 - puis 48 heures dans une étuve à 100 C.

Le matériau obtenu, après refroidissement, a été démoulé.

● Les palets ou bâtonnets démoulés ont alors été broyés mécaniquement. La poudre ainsi obtenue a été tamisée successivement sur des tamis de maillage 100, 40 et 25  m. Seuls les fragments récupérés sur le tamis
15 25  m ont été conservés. Ceux-ci ont alors été purifiés dans un bain bouillonnant alcool/eau, laissés décantés pour l'élimination des petits fragments qui seraient restés sur le tamis 25  m, et enfin rincés dans deux bains successifs d'eau désionisée. Après séchage, sous flux (classe 100), des fragments ainsi obtenus, ceux-ci ont à nouveau été tamisés sur 25  m, avant d'être utilisés pour le produit
20 final.

c) Préparation de la composition biphasique

11 g de fragments secs, tels qu'obtenus au point b) sont ajoutés au gel réticulé de NaHa, tel qu'obtenu au point a). Le tout est mélangé pour obtenir une
25 dispersion homogène. Le rapport massique $m = \text{masse des fragments} / (\text{masse des fragments} + \text{masse de gel})$, est de 0,2.

Des échantillons de ladite composition biphasique obtenue ont notamment été soumis à des tests d'extrudabilité, en vue de caractériser la force nécessaire à son injection. Lesdits tests ont été effectués à l'aide d'un appareil de
30 traction VERSATEST (MECMESIN).

Pour une vitesse de compression de 12,5 mm/min, la force caractéristique de l'injection à travers :

- une aiguille de 30 G   est de 25 à 30 N,
- une aiguille de 27 G   est de 12 à 15 N.

d) Conditionnement de la composition biphasique

La dispersion ou suspension obtenue est mise dans des seringues qui sont stérilisées à l'autoclave. Ladite dispersion est injectable, notamment au travers d'aiguilles de 25 G à 30 G $\frac{1}{2}$.

REVENDICATIONS

1. Composition biphasique biocompatible comprenant une phase dispersée en suspension dans une phase continue, caractérisée en ce que ladite
5 phase dispersée consiste en des particules d'au moins un hydrogel d'un (co)polymère obtenu par polymérisation et réticulation de l'acide acrylique et/ou de l'acide méthacrylique et/ou d'au moins un dérivé desdits acides.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite phase continue est une solution aqueuse d'au moins un polymère choisi parmi les
10 protéines, les polysaccharides et leurs dérivés, réticulé ou non.

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite phase continue est un hydrogel d'un polymère choisi parmi l'acide hyaluronique, ses sels et mélanges de ses sels, consistant avantageusement en un hyaluronate de sodium; ledit polymère étant réticulé.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que
15 l'hydrogel constitutif de ladite phase continue est obtenu à partir dudit polymère dont la masse moléculaire est supérieure ou égale à 1 million de Daltons, avantageusement comprise entre 2 et 4 millions de Daltons, qui a été réticulé, via ses fonctions hydroxy, au moyen d'un agent réticulant, à un taux de réticulation
20 défini par le rapport : nombre total de fonctions réactives dudit agent réticulant / nombre total de motifs disaccharidiques des molécules d'acide hyaluronique présentes compris entre 0,25 et 0,50.

5. Composition selon l'une des revendications 3 ou 4, caractérisée en ce que l'hydrogel constitutif de ladite phase continue renferme ledit polymère réticulé à une concentration comprise entre 10 et 25 mg/g, avantageusement entre
25 15 et 25 mg/g.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisée en ce que ledit polymère choisi parmi l'acide hyaluronique et ses sels a été obtenu par voie bactérienne.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que lesdites particules de ladite phase dispersée ont leur plus grande dimension comprise entre 10 et 120 μm , avantageusement entre 20 et
30 80 μm .

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que lesdites particules de ladite phase dispersée sont des
35 fragments d'hydrogel qui présentent une surface rugueuse.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que lesdites particules de ladite phase dispersée ont une teneur en eau, à l'équilibre, comprise entre 10 et 40 % en poids, avantageusement voisine de 25 % en poids.

5 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que ledit (co)polymère est un copolymère réticulé de méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA) et de méthacrylate d'éthyle (EMA).

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que ledit copolymère réticulé renferme les motifs [HEMA] et [EMA] dans un rapport
10 $R = \frac{[HEMA]}{[EMA]}$; ledit rapport R étant compris entre 3,0 et 6,1, avantageusement entre 3,5 et 5, et valant selon une variante particulièrement préférée 4,1.

12. Composition selon l'une des revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que ledit copolymère réticulé est obtenu par réaction, pour 100 parties en poids de monomères : HEMA + EMA, de :

15 • 77,5 à 87,5, avantageusement 80 à 85, parties en poids, d'HEMA ;
et

• 12,5 à 22,5, avantageusement 15 à 20, parties en poids, d'EMA ;
en présence d'une quantité efficace d'au moins un agent de réticulation.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12,
20 caractérisée en ce qu'elle renferme de 10 à 30 % en masse, avantageusement de 15 à 25 % en masse, desdites particules en suspension dans ladite phase continue.

14. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la préparation d'une phase continue adéquate ;
25 - la préparation de particules d'au moins un hydrogel d'un (co)polymère obtenu par polymérisation et réticulation de l'acide acrylique et/ou de l'acide méthacrylique et/ou d'au moins un dérivé desdits acides ; lesdites particules étant avantageusement séchées à l'issue de ladite préparation ;
- l'incorporation et le mélange dans ladite phase continue adéquate
30 desdites particules, avantageusement sèches.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lesdites particules sont obtenues par broyage mécanique d'une masse d'hydrogel.

16. Matériau de comblement, utile en chirurgie réparatrice et en chirurgie esthétique, caractérisé en ce qu'il est à base d'une composition
35 biphasique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61L27/00 A61L31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 826 381 A (MENLO CARE INC) 4 March 1998 (1998-03-04) cited in the application page 4, line 45 - line 46; claims ---	1,2
X	FR 2 568 127 A (GEISTLICH SOEHNE AG) 31 January 1986 (1986-01-31) cited in the application claims; example ---	1,2
X	US 4 657 553 A (TAYLOR DAVID E M) 14 April 1987 (1987-04-14) cited in the application claims; example ---	1,2
	--- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 1999

Date of mailing of the international search report

15/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01568

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 563 490 A (STOL MIROSLAV ET AL) 7 January 1986 (1986-01-07) cited in the application claims; examples ---	1,2
Y	WO 96 33751 A (W K ET ASSOCIES ;DEBACKER YVES (FR); VILLAIN FRANCK (FR); JALLET V) 31 October 1996 (1996-10-31) cited in the application the whole document ---	1-16
Y	FR 2 717 815 A (GEL SCIENCES INC) 29 September 1995 (1995-09-29) page 3, line 36 - line 37 page 4, line 1 - line 2; claims ---	1-16
A	VAZQUEZ B ET AL: "HYDROGELS BASED ON GRAFT COPOLYMERIZATION OF HEMA/BMA MIXTURES ONTOSOLUBLE GELATIN: SWELLING BEHAVIOUR" POLYMER, vol. 36, no. 11, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 2311-2314, XP000519740 ---	
A	EP 0 402 031 A (AMERICAN MED SYST) 12 December 1990 (1990-12-12) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 1, FR 99/01568

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0826381	A	04-03-1998	US 5902832 A	11-05-1999
			US 5813411 A	29-09-1998
			AU 3517097 A	26-02-1998
			BR 9704423 A	27-10-1998
			CA 2213583 A	20-02-1998
			JP 10155897 A	16-06-1998
FR 2568127	A	31-01-1986	DE 3526320 A	06-03-1986
			GB 2164343 A,B	19-03-1986
			JP 61092671 A	10-05-1986
			US 4657553 A	14-04-1987
US 4657553	A	14-04-1987	DE 3526320 A	06-03-1986
			FR 2568127 A	31-01-1986
			GB 2164343 A,B	19-03-1986
			JP 61092671 A	10-05-1986
US 4563490	A	07-01-1986	CS 216992 B	31-12-1982
			DE 3128815 A	09-06-1982
			FR 2493328 A	07-05-1982
			GB 2080814 A,B	10-02-1982
			JP 1359004 C	13-01-1987
			JP 57052460 A	27-03-1982
			JP 61022586 B	02-06-1986
			US 4427808 A	24-01-1984
WO 9633751	A	31-10-1996	FR 2733426 A	31-10-1996
			AU 5766796 A	18-11-1996
			FR 2733427 A	31-10-1996
FR 2717815	A	29-09-1995	NONE	
EP 0402031	A	12-12-1990	US 5007940 A	16-04-1991
			CA 2018448 A,C	09-12-1990
			DE 69005031 D	20-01-1994
			DE 69005031 T	21-04-1994
			JP 1839949 C	25-04-1994
			JP 3030771 A	08-02-1991
			JP 5053507 B	10-08-1993
			US 5116387 A	26-05-1992
			US 5158573 A	27-10-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PC 1, FR 99/01568

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61L27/00 A61L31/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 826 381 A (MENLO CARE INC) 4 mars 1998 (1998-03-04) cité dans la demande page 4, ligne 45 - ligne 46; revendications ----	1,2
X	FR 2 568 127 A (GEISTLICH SOEHNE AG) 31 janvier 1986 (1986-01-31) cité dans la demande revendications; exemple ----	1,2
X	US 4 657 553 A (TAYLOR DAVID E M) 14 avril 1987 (1987-04-14) cité dans la demande revendications; exemple ----- -/--	1,2



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ESPINOSA, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PC, FR 99/01568

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 563 490 A (STOL MIROSLAV ET AL) 7 janvier 1986 (1986-01-07) cité dans la demande revendications; exemples ----	1,2
Y	WO 96 33751 A (W K ET ASSOCIES ; DEBACKER YVES (FR); VILLAIN FRANCK (FR); JALLET V) 31 octobre 1996 (1996-10-31) cité dans la demande le document en entier ----	1-16
Y	FR 2 717 815 A (GEL SCIENCES INC) 29 septembre 1995 (1995-09-29) page 3, ligne 36 - ligne 37 page 4, ligne 1 - ligne 2; revendications ----	1-16
A	VAZQUEZ B ET AL: "HYDROGELS BASED ON GRAFT COPOLYMERIZATION OF HEMA/BMA MIXTURES ONTOSOLUBLE GELATIN: SWELLING BEHAVIOUR" POLYMER, vol. 36, no. 11, 1 mai 1995 (1995-05-01), pages 2311-2314, XP000519740 ----	
A	EP 0 402 031 A (AMERICAN MED SYST) 12 décembre 1990 (1990-12-12) -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT, FR 99/01568

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0826381	A	04-03-1998	US 5902832 A	11-05-1999
			US 5813411 A	29-09-1998
			AU 3517097 A	26-02-1998
			BR 9704423 A	27-10-1998
			CA 2213583 A	20-02-1998
			JP 10155897 A	16-06-1998
FR 2568127	A	31-01-1986	DE 3526320 A	06-03-1986
			GB 2164343 A,B	19-03-1986
			JP 61092671 A	10-05-1986
			US 4657553 A	14-04-1987
US 4657553	A	14-04-1987	DE 3526320 A	06-03-1986
			FR 2568127 A	31-01-1986
			GB 2164343 A,B	19-03-1986
			JP 61092671 A	10-05-1986
US 4563490	A	07-01-1986	CS 216992 B	31-12-1982
			DE 3128815 A	09-06-1982
			FR 2493328 A	07-05-1982
			GB 2080814 A,B	10-02-1982
			JP 1359004 C	13-01-1987
			JP 57052460 A	27-03-1982
			JP 61022586 B	02-06-1986
			US 4427808 A	24-01-1984
WO 9633751	A	31-10-1996	FR 2733426 A	31-10-1996
			AU 5766796 A	18-11-1996
			FR 2733427 A	31-10-1996
FR 2717815	A	29-09-1995	AUCUN	
EP 0402031	A	12-12-1990	US 5007940 A	16-04-1991
			CA 2018448 A,C	09-12-1990
			DE 69005031 D	20-01-1994
			DE 69005031 T	21-04-1994
			JP 1839949 C	25-04-1994
			JP 3030771 A	08-02-1991
			JP 5053507 B	10-08-1993
			US 5116387 A	26-05-1992
			US 5158573 A	27-10-1992